

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002年11月28日 (28.11.2002)

PCT

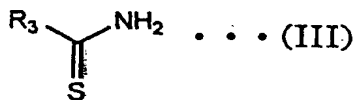
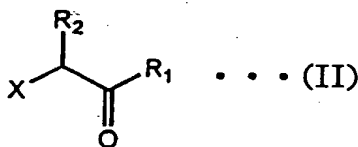
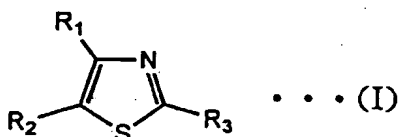
(10) 国際公開番号
WO 02/094798 A1

- (51) 国際特許分類⁷: C07D 277/30
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/04990
- (22) 国際出願日: 2002年5月23日 (23.05.2002)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2001-153500 2001年5月23日 (23.05.2001) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本曹達株式会社 (NIPPON SODA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒100-8165 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 佐藤 剛弘
- (SATO, Takehiro) [JP/JP]; 〒933-8507 富山県高岡市向野本町300 日本曹達株式会社 高岡工場内 Toyama (JP). 宮崎 秀和 (MIYAZAKI, Hidekazu) [JP/JP]; 〒933-8507 富山県高岡市向野本町300 日本曹達株式会社 高岡工場内 Toyama (JP). 畑野 正美 (HATANO, Masami) [JP/JP]; 〒949-2392 新潟県中頸城郡中郷村大字藤沢950 日本曹達株式会社 二本木工場内 Niigata (JP). 松井 宣夫 (MATSUI, Nobuo) [JP/JP]; 〒933-8507 富山県高岡市向野本町300 日本曹達株式会社 高岡工場内 Toyama (JP). 松下 政幸 (MATSUSHITA, Masayuki) [JP/JP]; 〒933-8507 富山県高岡市向野本町300 日本曹達株式会社 高岡工場内 Toyama (JP).
- (74) 代理人: 東海 裕作, 外 (TOKAI, Yusaku et al.); 〒100-8165 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 日本曹達株式会社内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,

[続葉有]

(54) Title: PROCESS FOR PREPARATION OF THIAZOLE COMPOUNDS

(54) 発明の名称: チアゾール化合物の製造方法



(57) Abstract: With the purpose of establishing an industrial production process, the invention provides a process for preparation of thiazole compounds which attains high yield and is excellent in controllability and safety, specifically a process for preparation of thiazole compounds represented by the general formula (I): (I) which comprises reacting a compound (II) with a compound (III) either in an aqueous solvent or in the presence of a base in at least one organic solvent selected from the group consisting of halides, esters, hydrocarbons, ketones, and ethers, or which comprises reacting a compound (II) with a compound (III) in an organic solvent in the presence of a base and subjecting the reaction mixture to (1) addition of an acid and additional reaction or (2) concentration: (II) (III) wherein X is a functional group eliminable by nucleophilic attack.

[続葉有]

WO 02/094798 A1



ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

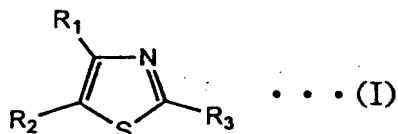
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

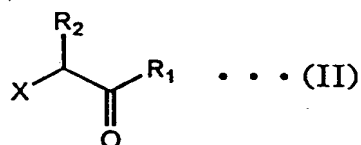
(57) 要約:

本発明は、工業的な製造方法の確立を視野に入れ、収率がよく、しかも操作性、安全性に優れたチアゾール化合物の製造方法を提供することを目的とする。

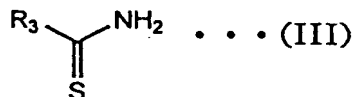
式 (I)



で表されるチアゾール化合物の製造方法において、式 (II)



(式中、X は、求核攻撃に対して脱離する官能基を表す。) で表される化合物と式 (III)



で表される化合物を、水溶媒中で、または塩基存在下、ハロゲン系溶媒、エステル系溶媒、炭化水素系溶媒、ケトン系溶媒、エーテル系溶媒からなる群から選ばれる少なくとも 1 種以上の有機溶媒中で反応させ、または、有機溶媒中、塩基存在下反応させ、さらに、(1) 酸を加えて反応させる、または (2) 反応液を濃縮する。

明 細 書

チアゾール化合物の製造方法

技術分野：

本発明は、農医薬中間体として有用なチアゾール化合物の製造方法に関する。

背景技術：

本発明に係わるチアゾール化合物のうち、2位にシアノメチル基を有するチアゾール化合物は、殺虫剤の中間体として有用な化合物であり、その製造方法は過去に幾つか報告されている。

例えば、特公平6-76394号公報(=EP189960)には、2-シアノチオアセトアミドと、1-ブロモ-3, 3-ジメチル-2-ペンタノンまたはプロモピナロンを、エタノール中水酸化カリウムを用いて室温、および還流温度で反応させて目的とする2-シアノメチル-4-置換チアゾールをそれぞれ収率66%、および52%で得たことが記載されている。

特開平4-89869号公報には、2-シアノチオアセトアミドと、フェナシルプロマイドをエタノール中還流温度で反応させて2-シアノメチル-5-フェニルチアゾールを収率60%で得たことが記載されている。

また、Org. Synth., Coll. Vol. 3、332には、2, 4-ジメチルチアゾールの製造方法として、チオアセトアミドとクロロアセトンベンゼン中還流温度で反応させ、収率41-45%で目的物が得られることが記載されている。

しかし、これら公知の方法はいずれも収率的には満足のいくものではなかった。また、アルコール等の極性溶媒を用いて反応を行った場合、分離、回収操作が他の有機溶媒を用いた場合と比較して手間がかかるという問題があった。

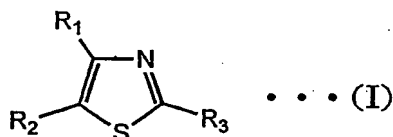
発明の開示：

本発明は、収率がよく、しかも操作性、安全性に優れた、工業的なチアゾール化合物の製造方法を提供することを目的とする。

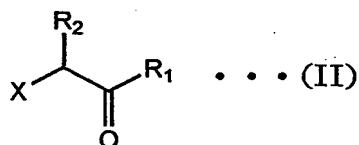
本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、反応溶媒として水を用いるか、アルコール等の極性溶媒以外の有機溶媒と塩基を組み合わせることにより、収率、操作性が向上することを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、第 1 に、

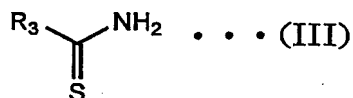
[1] 式 (I)



(式中、 R_1 は、水素原子、置換基を有してもよいC1～C20の炭化水素基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいC1～C20のアルコキシカルボニル基、または、無置換もしくは置換アミノ基を表し、 R_2 は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有してもよいC1～C20の炭化水素基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいC1～C20アルコキシカルボニル基、置換基を有してもよいC1～C20のアシル基、ニトロ基、またはシアノ基を表し、 R_3 は、置換基を有してもよいC1～C20の炭化水素基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいC1～C20のアルコキシカルボニル基、または、無置換もしくは置換アミノ基を表す。) で表されるチアゾール化合物の製造方法において、式 (II)



(式中、 R_1 、 R_2 は前記と同じ意味を表し、Xは、求核攻撃に対して脱離する官能基を表す。) で表される化合物と式 (III)



(式中、 R_3 は前記と同じ意味を表す。) で表される化合物を、水溶媒中で反応させることを特徴とする式 (I) で表されるチアゾール化合物の製造方法であり、

[1-1] 塩基存在下に反応を行うことを特徴とする [1] に記載の製造方法であり、さらに、[1-2] 水と混合しない溶媒を添加し、触媒の存在下または非存在下に反応させることを特徴とする [1] に記載の製造方法である。

また、本発明は第 2 に、

[2] 前記式 (II) で表される化合物と式 (III) で表される化合物を、塩基存在下、ハロゲン系溶媒、エステル系溶媒、炭化水素系溶媒、ケトン系溶媒、エーテル系溶媒

からなる群から選ばれる少なくとも1種以上の有機溶媒中で反応させることを特徴とする前記式(I)で表されるチアゾール化合物の製造方法である。

さらに、本発明は第3に、

[3] 前記式(II)で表される化合物と式(III)で表される化合物を有機溶媒中、塩基存在下反応させ、さらに、[3-1]酸を加えて反応させる、または[3-2]反応液を濃縮することを特徴とする式(I)で表されるチアゾール化合物の製造方法である。

発明の実施の形態：

本発明の製造方法の目的化合物である式(I)で表される化合物中、式中、 R_1 は、水素原子、または、置換基を有してもよい、C1~C20の炭化水素基、ヘテロ環基、C1~C20のアルコキシカルボニル基、もしくは置換アミノ基を表す。 R_1 として具体的には、水素原子；メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基、s-ブチル基、イソブチル基、n-ペンチル基、s-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、n-ヘキシル基、s-ヘキシル基、1,1-ジメチル-n-ヘキシル基、n-ヘプチル基、n-デシル基、n-ドデシル基等C1~C20のアルキル基；ビニル基、アリル基、2-ブテニル基、1-メチル-2-プロペニル基、4-オクテニル基等のC2~C20のアルケニル基；エチニル基、プロパルギル基、1-メチル-プロピニル基等のC2~C20のアルキニル基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、1-メチルシクロペンチル基、1-メチルシクロヘキシル基、1-アダマンチル基、1-メチルアダマンチル基、2-アダマンチル基、2-メチル-2-アダマンチル基、ノルボルニル基等のC3~C20の脂環式炭化水素基；フェニル基、1-ナフチル基、9-アントラセニル基等のC6~C20の芳香族炭化水素基；2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、2-フラニル基、2-チエニル基、3-チエニル基、1-ピロロ基、2-オキサゾリル基、3-イオオキサゾリル基、2-チアゾリル基、3-イオチアゾリル基、1-ピラゾリル基、4-ピラゾリル基、2-イミダゾリル基、1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,3,4-チアジアゾール-2-イル、1,2,4-チアジアゾール-5-イル、1,3,4-トリアゾール-2-イル、1,2,3-チアジアゾール-5-イル、1,2,3-トリアゾ

ール-4-イル、1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、ピラジン-2-イル、ピリダジン-3-イル、1, 2, 4-トリアジン-6-イル、1, 3, 5-トリアジン-2-イル、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、4-モルホリニル基、2-テトラヒドロフラニル基、4-テトラヒドロピラニル基等のヘテロ環基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基等のC1～C20のアルコキシカルボニル基；アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、*t*-ブトキシカルボニルアミノ基、*p*-トルエンスルホニルアミノ基等を例示することができる。

また、 R_2 は、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、または、置換基を有してもよい、C1～C20の炭化水素基、ヘテロ環基、C1～C20アルコキシカルボニル基、もしくはC1～C20のアシル基を表す。 R_2 として、具体的には、水素原子；フッ素原子、クロル原子、ブロム原子、ヨウ素原子のハロゲン原子；シアノ基；ニトロ基；メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*t*-ブチル基、*s*-ブチル基、イソブチル基、*n*-ペンチル基、*s*-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*n*-ヘキシル基、*s*-ヘキシル基、1, 1-ジメチル-*n*-ヘキシル基、*n*-ヘプチル基、*n*-デシル基、*n*-ドデシル基等C1～C20のアルキル基；ビニル基、アリル基、2-ブテニル基、1-メチル-2-プロペニル基、4-オクテニル基等のC2～C20のアルケニル基；エチニル基、プロパルギル基、1-メチル-プロピニル基等のC2～C20のアルキニル基；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、1-メチルシクロペンチル基、1-メチルシクロヘキシル基、1-アダマンチル基、1-メチルアダマンチル基、2-アダマンチル基、2-メチル-2-アダマンチル基、ノルボルニル基等のC3～C20の脂環式炭化水素基；フェニル基、1-ナフチル基、9-アントラセニル基等のC6～C20の芳香族炭化水素基；2-ピリジニル基、3-ピリジニル基、4-ピリジニル基、2-フラニル基、2-チエニル基、3-チエニル基、1-ピロロ基、2-オキサゾリル基、3-イオオキサゾリル基、2-チアゾリル基、3-イオチアゾリル基、1-ピラゾリル基、4-ピラゾリル基、2-イミダゾリル基、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル、1, 2, 4-チアジアゾール-5-イル、1, 3, 4-トリアゾール-2

ール、1, 2, 3-チアジアゾール-5-イル、1, 2, 3-トリアゾール-4-イル、1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、ピラジン-2-イル、ピリダジン-3-イル、1, 2, 4-トリアジン-6-イル、1, 3, 5-トリアジン-2-イル、1-ピロリジニル基、1-ピペリジル基、4-モルホリニル基、2-テトラヒドロフラニル基、4-テトラヒドロピラニル基等のヘテロ環基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基等のC 1～C 20のアルコキシカルボニル基；アセチル基、プロパノイル基、ベンゾイル基、2-ピリジルカルボニル基等のC 2～C 20のアシル基；等を例示することができる。

また、R₃は、置換基を有してもよい、C 1～C 20の炭化水素基、ヘテロ環基、C 1～C 20のアルコキシカルボニル基、またはアミノ基を表し、R₁で例示した水素原子以外の具体例と同様の具体例を例示することができる。

上記のR₁乃至R₃の例示した置換基各々は、適当な炭素上の位置にさらに置換基を有していてもよい。その置換基としては、フッ素原子、クロル原子、ブロム原子、ヨウ素原子であるハロゲン原子；メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ヘキシル基等のアルキル基；シクロプロプ基、シクロヘキシル基等のシクロアルキル基；ビニル基、アリル基等のアルケニル基；プロパルギル基等のアルキニル基；フェニル基、4-クロロフェニル基、4-メトキシフェニル基、3, 4-ジメチルフェニル基等の置換されてもよいフェニル基；メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*s*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*t*-ブトキシ基、フェノキシ基、4-クロロフェノキシ基、ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基等のアルコキシ基；アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、*t*-ブトキシカルボニルアミノ基等のアミノ基；メチルチオ基、フェニルチオ基、2-ピリジルチオ基、メチルスルフィニル基、メチルスルホニル基等のアルキル、アリール、もしくはヘテロ環チオ基またはその酸化体；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基等のC 1～C 20のアルコキシカルボニル基；アセチル基、プロパノイル基、ベンゾイル基、2-ピリジルカルボニル基等のC 2～C 20のアシル基；シアノ基、ニトロ基等

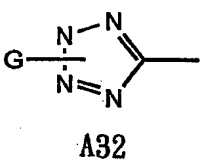
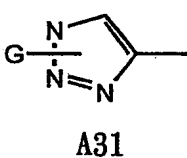
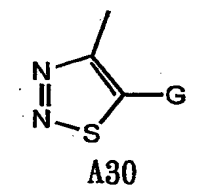
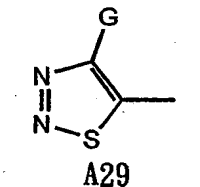
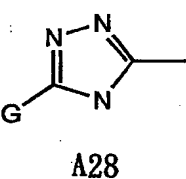
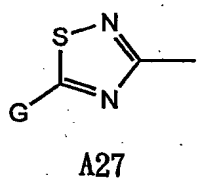
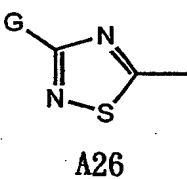
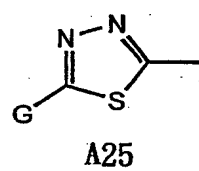
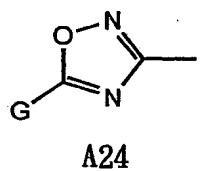
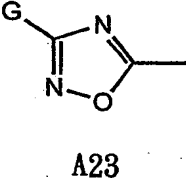
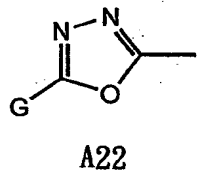
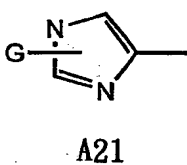
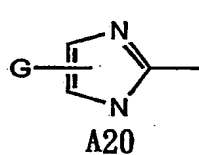
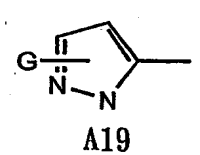
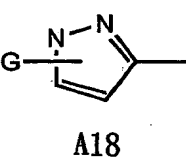
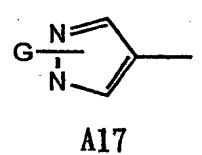
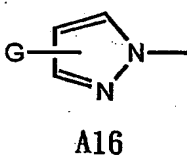
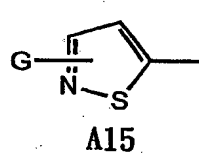
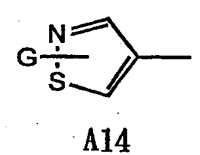
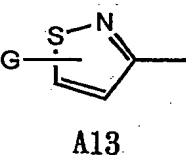
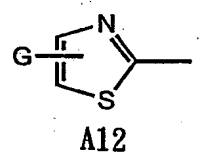
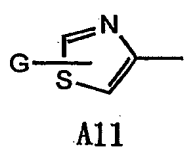
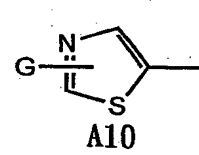
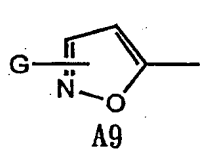
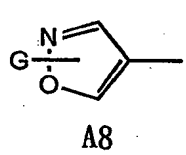
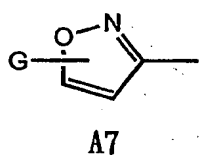
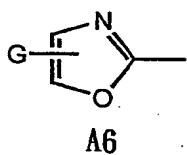
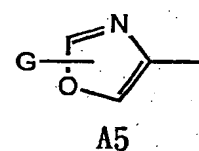
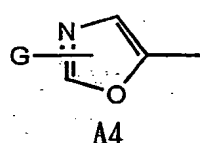
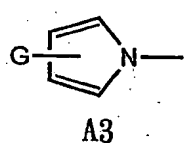
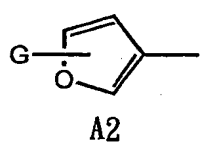
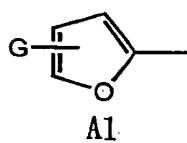
を例示することができる。

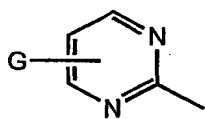
これら置換基を有する R_1 、 R_2 および R_3 の具体例としては、クロロメチル基、フルオロメチル基、ブロモメチル基、ジクロロメチル基、ジフロロメチル基、ジブロモメチル基、トリクロロメチル基、トリフルオロメチル基、トリブロモメチル基、トリクロロメチル基、トリフルオロエチル等のハロアルキル基；ペンタフルオロエチル基；テトラフルオロエテニル基、2, 2-ジフロロエテニル基等のハロアルケニル基；メトキシメチル基、メトキシエチル基、フェノキシメチル基等のアルコキシアルキル基またはアリールオキシアルキル基；メチルチオメチル基、フェニルチオメチル基等のアルキルチオアルキル基またはアリールチオアルキル基；ベンジル基、ジフェニルメチル基、トリチル基、フェネチル基等のアラルキル基；ベンゾイルメチル基、アセチルメチル基等のアシルアルキル基；シアノメチル基等を挙げることができる。

式 (I) で表される化合物として具体的には、下記表に示す化合物を例示することができる。

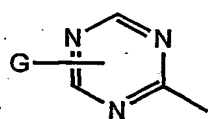
但し、表中、A 1～A 4 4は下記式の官能基を表し、その他の略語については次に示す意味を表す。

Me : メチル、Et : エチル、Pr : プロピル、Bu : ブチル、Pen : ペンチル、Hex : ヘキシル、Ph : フェニル、n : ノルマル、i : イソ、t : ターシャリ、neo : ネオ、c : シクロ

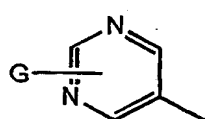




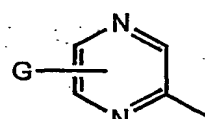
A33



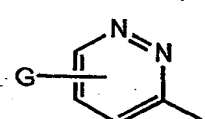
A34



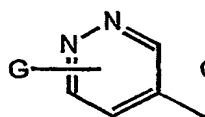
A35



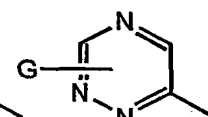
A36



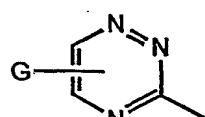
A37



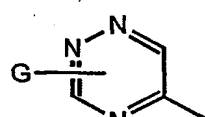
A38



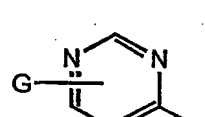
A39



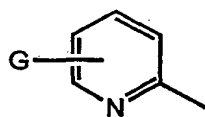
A40



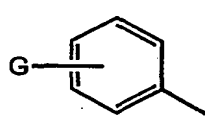
A41



A42



A43



A44

第 1 表

	R ₁	R ₂	R ₃	G
1	A1	H	CH ₂ CN	5-Me
2	A1	H	CH ₂ CN	5-Br
3	A2	H	CH ₂ CN	5-Cl
4	A2	H	CH ₂ CN	H
5	A3	H	CH ₂ CN	2,5-di-Me
6	A4	H	CH ₂ CN	4-Me
7	A4	H	CH ₂ CN	2,4-di-Me
8	A5	H	CH ₂ CN	2-Me-5-CF ₃
9	A5	H	CH ₂ CN	2-Me-5-MeCONH
10	A6	H	CH ₂ CN	4-Ph
11	A6	H	CH ₂ CN	5-EtO
12	A7	H	CH ₂ CN	H
13	A7	H	CH ₂ CN	4-Cl-5-Me
14	A8	H	CH ₂ CN	3-MeO-5-NH ₂
15	A8	H	CH ₂ CN	5-Me
16	A9	H	CH ₂ CN	H
17	A9	H	CH ₂ CN	3-Me
18	A10	H	CH ₂ CN	2-MeS-4-NH ₂
19	A10	H	CH ₂ CN	H
20	A11	H	CH ₂ CN	H
21	A11	H	CH ₂ CN	5-MeS
22	A12	H	CH ₂ CN	5-NO ₂
23	A12	H	CH ₂ CN	H
24	A13	H	CH ₂ CN	4-Br
25	A13	H	CH ₂ CN	4-NO ₂
26	A14	H	CH ₂ CN	3-n-PrO
27	A14	H	CH ₂ CN	3,5-di-Cl
28	A15	H	CH ₂ CN	H
29	A15	H	CH ₂ CN	3-Me-4-Br
30	A16	H	CH ₂ CN	H
31	A17	H	CH ₂ CN	1-Me-3,5-di-Cl
32	A18	H	CH ₂ CN	1,5-di-Me
33	A18	H	CH ₂ CN	5-Me
34	A19	H	CH ₂ CN	1,3-di-Me
35	A19	H	CH ₂ CN	1-Me
36	A20	H	CH ₂ CN	1-Me
37	A21	H	CH ₂ CN	1-Me
38	A21	H	CH ₂ CN	1-Me-5-MeNH
39	A22	H	CH ₂ CN	5-Ph

(第 1 表の続き)

	R ₁	R ₂	R ₃	G
40	A22	H	CH ₂ CN	5-EtS
41	A23	H	CH ₂ CN	3-Me
42	A24	H	CH ₂ CN	5-MeO
43	A25	H	CH ₂ CN	5-Ph
44	A26	H	CH ₂ CN	3-Set
45	A27	H	CH ₂ CN	5-Ph
46	A28	H	CH ₂ CN	1-Me-5-Ph
47	A29	H	CH ₂ CN	4-OMe
48	A30	H	CH ₂ CN	5-NH ₂
49	A31	H	CH ₂ CN	1-Me-4-NH ₂
50	A32	H	CH ₂ CN	1-Me
51	A33	H	CH ₂ CN	H
52	A34	H	CH ₂ CN	H
53	A34	H	CH ₂ CN	2-Cl
54	A35	H	CH ₂ CN	4-Me
55	A35	H	CH ₂ CN	4-MeO
56	A35	H	CH ₂ CN	4-MeS
57	A35	H	CH ₂ CN	4-CF ₃
58	A35	H	CH ₂ CN	4-Cl
59	A35	H	CH ₂ CN	4-Me
60	A36	H	CH ₂ CN	H
61	A37	H	CH ₂ CN	H
62	A37	H	CH ₂ CN	6-Cl
63	A38	H	CH ₂ CN	H
64	A38	H	CH ₂ CN	3-Cl
65	A39	H	CH ₂ CN	H
66	A39	H	CH ₂ CN	5-Me
67	A40	H	CH ₂ CN	H
68	A40	H	CH ₂ CN	5,6-di-Me
69	A41	H	CH ₂ CN	H
70	A41	H	CH ₂ CN	5-Me
71	A42	H	CH ₂ CN	H
72	A42	H	CH ₂ CN	6-Me ₂ N
73	A43	H	CH ₂ CN	H
74	A43	H	CH ₂ CN	3-Cl
75	A43	H	CH ₂ CN	3-Me
76	A44	H	CH ₂ CN	2,6-di-F
77	A44	H	CH ₂ CN	2-F-6-Cl
78	A44	H	CH ₂ CN	2-F-6-Br
79	A44	H	CH ₂ CN	2,6-di-Cl

(第1表の続き)

	R ₁	R ₂	R ₃	G
80	A44	H	CH ₂ CN	2-Cl-6-Me
81	A44	H	CH ₂ CN	2-F-6-Me
82	A44	H	CH ₂ CN	2,6-di-Me
83	A44	H	CH ₂ CN	2-F-6-CF ₃
84	A44	H	CH ₂ CN	2-Cl-6-CF ₃
85	A44	H	CH ₂ CN	2-F-6-MeO
86	A44	H	CH ₂ CN	2-Cl-6-MeO
87	A44	H	CH ₂ CN	2,6-di-MeO
88	A44	H	CH ₂ CN	3-F-6-Me
89	A44	H	CH ₂ CN	2-Cl-5-F
90	A44	H	CH ₂ CN	3-F-2-Me
91	A44	H	CH ₂ CN	2-Cl-3-F
92	A44	H	CH ₂ CN	4-F-2-Me
93	A44	H	CH ₂ CN	2-Cl-4-F
94	t-Bu	H	CH ₂ CN	
95	1,1-di-Me-n-Pr	H	CH ₂ CN	
96	1,1-di-Me-n-Bu	H	CH ₂ CN	
97	c-Hex	H	CH ₂ CN	
98	1-Me-c-Hex	H	CH ₂ CN	
99	c-Pen	H	CH ₂ CN	
100	1-Me-c-Pen	H	CH ₂ CN	
101	H	A1	CH ₂ CN	5-Me
102	H	A1	CH ₂ CN	5-Br
103	H	A2	CH ₂ CN	5-Cl
104	H	A2	CH ₂ CN	H
105	H	A3	CH ₂ CN	2,5-di-Me
106	H	A4	CH ₂ CN	4-Me
107	H	A4	CH ₂ CN	2,4-di-Me
108	H	A5	CH ₂ CN	2-Me-5-CF ₃
109	H	A5	CH ₂ CN	2-Me-5-MeCONH
110	H	A6	CH ₂ CN	4-Ph
111	H	A6	CH ₂ CN	5-EtO
112	H	A7	CH ₂ CN	H
113	H	A7	CH ₂ CN	4-Cl-5-Me
114	H	A8	CH ₂ CN	3-MeO-5-NH ₂
115	H	A8	CH ₂ CN	5-Me
116	H	A9	CH ₂ CN	H
117	H	A9	CH ₂ CN	3-Me
118	H	A10	CH ₂ CN	2-MeS-4-NH ₂
119	H	A10	CH ₂ CN	H

(第1表の続き)

	R ₁	R ₂	R ₃	G
120	H	A11	CH ₂ CN	H
121	H	A11	CH ₂ CN	5-MeS
122	H	A12	CH ₂ CN	5-NO ₂
123	H	A12	CH ₂ CN	H
124	H	A13	CH ₂ CN	4-Br
125	H	A13	CH ₂ CN	4-NO ₂
126	H	A14	CH ₂ CN	3-n-PrO
127	H	A14	CH ₂ CN	3,5-di-Cl
128	H	A15	CH ₂ CN	H
129	H	A15	CH ₂ CN	3-Me-4-Br
130	H	A16	CH ₂ CN	H
131	H	A17	CH ₂ CN	1-Me-3,5-di-Cl
132	H	A18	CH ₂ CN	1,5-di-Me
133	H	A18	CH ₂ CN	5-Me
134	H	A19	CH ₂ CN	1,3-di-Me
135	H	A19	CH ₂ CN	1-Me
136	H	A20	CH ₂ CN	1-Me
137	H	A21	CH ₂ CN	1-Me
138	H	A21	CH ₂ CN	1-Me-5-MeNH
139	H	A22	CH ₂ CN	5-Ph
140	H	A22	CH ₂ CN	5-EtS
141	H	A23	CH ₂ CN	3-Me
142	H	A24	CH ₂ CN	5-MeO
143	H	A25	CH ₂ CN	5-Ph
144	H	A26	CH ₂ CN	3-Set
145	H	A27	CH ₂ CN	5-Ph
146	H	A28	CH ₂ CN	1-Me-5-Ph
147	H	A29	CH ₂ CN	4-OMe
148	H	A30	CH ₂ CN	5-NH ₂
149	H	A31	CH ₂ CN	1-Me-4-NH ₂
150	H	A32	CH ₂ CN	1-Me
151	H	A33	CH ₂ CN	H
152	H	A34	CH ₂ CN	H
153	H	A34	CH ₂ CN	2-Cl
154	H	A35	CH ₂ CN	4-Me
155	H	A35	CH ₂ CN	4-MeO
156	H	A35	CH ₂ CN	4-MeS
157	H	A35	CH ₂ CN	4-CF ₃
158	H	A35	CH ₂ CN	4-Cl
159	H	A35	CH ₂ CN	4-Me

(第1表の続き)

	R ₁	R ₂	R ₃	G
160	H	A36	CH ₂ CN	H
161	H	A37	CH ₂ CN	H
162	H	A37	CH ₂ CN	6-Cl
163	H	A38	CH ₂ CN	H
164	H	A38	CH ₂ CN	3-Cl
165	H	A39	CH ₂ CN	H
166	H	A39	CH ₂ CN	5-Me
167	H	A40	CH ₂ CN	H
168	H	A40	CH ₂ CN	5,6-di-Me
169	H	A41	CH ₂ CN	H
170	H	A41	CH ₂ CN	5-Me
171	H	A42	CH ₂ CN	H
172	H	A42	CH ₂ CN	6-Me ₂ N
173	H	A43	CH ₂ CN	H
174	H	A43	CH ₂ CN	3-Cl
175	H	A43	CH ₂ CN	3-Me
176	H	A44	CH ₂ CN	2,6-di-F
177	H	A44	CH ₂ CN	2-F-6-Cl
178	H	A44	CH ₂ CN	2-F-6-Br
179	H	A44	CH ₂ CN	2,6-di-Cl
180	H	A44	CH ₂ CN	2-Cl-6-Me
181	H	A44	CH ₂ CN	2-F-6-Me
182	H	A44	CH ₂ CN	2,6-di-Me
183	H	A44	CH ₂ CN	2-F-6-CF ₃
184	H	A44	CH ₂ CN	2-Cl-6-CF ₃
185	H	A44	CH ₂ CN	2-F-6-MeO
186	H	A44	CH ₂ CN	2-Cl-6-MeO
187	H	A44	CH ₂ CN	2,6-di-MeO
188	H	A44	CH ₂ CN	3-F-6-Me
189	H	A44	CH ₂ CN	2-Cl-5-F
190	H	A44	CH ₂ CN	3-F-2-Me
191	H	A44	CH ₂ CN	2-Cl-3-F
192	H	A44	CH ₂ CN	4-F-2-Me
193	H	A44	CH ₂ CN	2-Cl-4-F
194	H	t-Bu	CH ₂ CN	
195	H	1,1-di-Me-n-Pr	CH ₂ CN	
196	H	1,1-di-Me-n-Bu	CH ₂ CN	
197	H	c-Hex	CH ₂ CN	
198	H	1-Me-c-Hex	CH ₂ CN	
199	H	c-Pen	CH ₂ CN	

(第1表の続き)

	R ₁	R ₂	R ₃	G
200	CH ₂ CN	H	A1	5-Me
201	CH ₂ CN	H	A1	5-Br
202	CH ₂ CN	H	A2	5-Cl
203	CH ₂ CN	H	A2	H
204	CH ₂ CN	H	A3	2,5-di-Me
205	CH ₂ CN	H	A4	4-Me
206	CH ₂ CN	H	A4	2,4-di-Me
207	CH ₂ CN	H	A5	2-Me-5-CF ₃
208	CH ₂ CN	H	A5	2-Me-5-MeCONH
209	CH ₂ CN	H	A6	4-Ph
210	CH ₂ CN	H	A6	5-EtO
211	CH ₂ CN	H	A7	H
212	CH ₂ CN	H	A7	4-Cl-5-Me
213	CH ₂ CN	H	A8	3-MeO-5-NH ₂
214	CH ₂ CN	H	A8	5-Me
215	CH ₂ CN	H	A9	H
216	CH ₂ CN	H	A9	3-Me
217	CH ₂ CN	H	A10	2-MeS-4-NH ₂
218	CH ₂ CN	H	A10	H
219	CH ₂ CN	H	A11	H
220	CH ₂ CN	H	A11	5-MeS
221	CH ₂ CN	H	A12	5-NO ₂
222	CH ₂ CN	H	A12	H
223	CH ₂ CN	H	A13	4-Br
224	CH ₂ CN	H	A13	4-NO ₂
225	CH ₂ CN	H	A14	3-n-PrO
226	CH ₂ CN	H	A14	3,5-di-Cl
227	CH ₂ CN	H	A15	H
228	CH ₂ CN	H	A15	3-Me-4-Br
229	CH ₂ CN	H	A16	H
230	CH ₂ CN	H	A17	1-Me-3,5-di-Cl
231	CH ₂ CN	H	A18	1,5-di-Me
232	CH ₂ CN	H	A18	5-Me
233	CH ₂ CN	H	A19	1,3-di-Me
234	CH ₂ CN	H	A19	1-Me
235	CH ₂ CN	H	A20	1-Me
236	CH ₂ CN	H	A21	1-Me
237	CH ₂ CN	H	A21	1-Me-5-MeNH
238	CH ₂ CN	H	A22	5-Ph
239	CH ₂ CN	H	A22	5-EtS

(第1表の続き)

	R ₁	R ₂	R ₃	G
240	CH ₂ CN	H	A23	3-Me
241	CH ₂ CN	H	A24	5-MeO
242	CH ₂ CN	H	A25	5-Ph
243	CH ₂ CN	H	A26	3-Set
244	CH ₂ CN	H	A27	5-Ph
245	CH ₂ CN	H	A28	1-Me-5-Ph
246	CH ₂ CN	H	A29	4-OMe
247	CH ₂ CN	H	A30	5-NH ₂
248	CH ₂ CN	H	A31	1-Me-4-NH ₂
249	CH ₂ CN	H	A32	1-Me
250	CH ₂ CN	H	A33	H
251	CH ₂ CN	H	A34	H
252	CH ₂ CN	H	A34	2-Cl
253	CH ₂ CN	H	A35	4-Me
254	CH ₂ CN	H	A35	4-MeO
255	CH ₂ CN	H	A35	4-MeS
256	CH ₂ CN	H	A35	4-CF ₃
257	CH ₂ CN	H	A35	4-Cl
258	CH ₂ CN	H	A35	4-Me
259	CH ₂ CN	H	A36	H
260	CH ₂ CN	H	A37	H
261	CH ₂ CN	H	A37	6-Cl
262	CH ₂ CN	H	A38	H
263	CH ₂ CN	H	A38	3-Cl
264	CH ₂ CN	H	A39	H
265	CH ₂ CN	H	A39	5-Me
266	CH ₂ CN	H	A40	H
267	CH ₂ CN	H	A40	5,6-di-Me
268	CH ₂ CN	H	A41	H
269	CH ₂ CN	H	A41	5-Me
270	CH ₂ CN	H	A42	H
271	CH ₂ CN	H	A42	6-Me ₂ N
272	CH ₂ CN	H	A43	H
273	CH ₂ CN	H	A43	3-Cl
274	CH ₂ CN	H	A43	3-Me
275	CH ₂ CN	H	A44	2,6-di-F
276	CH ₂ CN	H	A44	2-F-6-Cl
277	CH ₂ CN	H	A44	2-F-6-Br
278	CH ₂ CN	H	A44	2,6-di-Cl
279	CH ₂ CN	H	A44	2-Cl-6-Me

(第1表の続き)

	R ₁	R ₂	R ₃	G
280	CH ₂ CN	H	A44	2-F-6-Me
281	CH ₂ CN	H	A44	2,6-di-Me
282	CH ₂ CN	H	A44	2-F-6-CF ₃
283	CH ₂ CN	H	A44	2-Cl-6-CF ₃
284	CH ₂ CN	H	A44	2-F-6-MeO
285	CH ₂ CN	H	A44	2-Cl-6-MeO
286	CH ₂ CN	H	A44	2,6-di-MeO
287	CH ₂ CN	H	A44	3-F-6-Me
288	CH ₂ CN	H	A44	2-Cl-5-F
289	CH ₂ CN	H	A44	3-F-2-Me
290	CH ₂ CN	H	A44	2-Cl-3-F
291	CH ₂ CN	H	A44	4-F-2-Me
292	CH ₂ CN	H	A44	2-Cl-4-F
293	CH ₂ CN	H	t-Bu	
294	CH ₂ CN	H	1,1-di-Me-n-Pr	
295	CH ₂ CN	H	1,1-di-Me-n-Bu	
296	CH ₂ CN	H	c-Hex	
297	CH ₂ CN	H	1-Me-c-Hex	
298	CH ₂ CN	H	c-Pen	
299	CH ₂ CN	H	1-Me-c-Pen	
300	Me	CO ₂ Me	NH ₂	
301	Me	CO ₂ Ph	NH ₂	
302	CF ₃	CO ₂ Me	Me	
303	CF ₃	CO ₂ Ph	Me	
304	Me	CO ₂ Me	Me	
305	Me	CO ₂ Ph	Me	
306	Et	CO ₂ Me	Me	
307	Et	CO ₂ Ph	Me	
308	A33	Cl	CH ₂ CN	H
309	A33	Me	CH ₂ CN	H
310	A33	CO ₂ Me	CH ₂ CN	H
311	A33	NO ₂	CH ₂ CN	H
312	NH ₂	CO ₂ Me	Me	
313	NH ₂	CO ₂ Ph	Me	
314	Me	CO ₂ Me	CF ₃	
315	Me	CO ₂ Ph	CF ₃	
316	Me	CO ₂ Me	Me	
317	Me	CO ₂ Ph	Me	
318	Me	CO ₂ Me	Et	
319	Me	CO ₂ Ph	Et	

(第1表の続き)

	R ₁	R ₂	R ₃	G
320	CH ₂ CN	Cl	A33	H
321	CH ₂ CN	Me	A33	H
322	CH ₂ CN	CO ₂ Me	A33	H
323	CH ₂ CN	NO ₂	A33	H
324	CO ₂ Me	Me	NH ₂	
325	CO ₂ Ph	Me	NH ₂	
326	CO ₂ Me	CF ₃	Me	
327	CO ₂ Ph	CF ₃	Me	
328	CO ₂ Me	Me	Me	
329	CO ₂ Ph	Me	Me	
330	CO ₂ Me	Et	Me	
331	CO ₂ Ph	Et	Me	
332	Cl	A33	CH ₂ CN	H
333	Me	A33	CH ₂ CN	H
334	CO ₂ Me	A33	CH ₂ CN	H
335	A44	H	CH(CN)C(=O) Ph(2-Cl)	2,6-di-F
336	A44	H	CH(CN)C(=O) Ph(2-Br)	2,6-di-F
337	A44	H	CH(CN)C(=O) Ph(2-CF ₃)	2,6-di-F
338	A44	H	CH(CN)C(=O) Ph(2-Me)	2,6-di-F
339	A44	H	CH(CN)C(=O) Ph(2,6-di-F)	2,6-di-F
340	A44	H	CH(CN)C(=O) Ph(2-CF ₃)	2-Cl-6-F
341	A44	H	CH(CN)C(=O) Ph(2-CF ₃)	2,6-di-Me
342	A44	H	CH ₂ C(=O) Ph(2-Cl)	2,6-di-F
343	A44	H	CH ₂ C(=O) Ph(2-Br)	2,6-di-F
344	A44	H	CH ₂ C(=O) Ph(2-CF ₃)	2,6-di-F
345	A44	H	CH ₂ C(=O) Ph(2-Me)	2,6-di-F
346	A44	H	CH ₂ C(=O) Ph(2,6-di-F)	2,6-di-F
347	A44	H	CH ₂ C(=O) Ph(2-CF ₃)	2-Cl-6-F

(第1表の続き)

	R ₁	R ₂	R ₃	G
348	A44	H	CH ₂ C(=O) Ph(2-CF ₃)	2,6-di-Me
349	A1	H	CH(CN)C(=O) 1-Me-pyrazol-4-yl	5-Me
350	A1	H	CH ₂ C(=O) 1-Me-pyrazol-4-yl	5-Me
351	A1	H	CH(CN)C(=O) 1-Me-pyrazol-5-yl	5-Me
352	A1	H	CH ₂ C(=O) 1-Me-pyrazol-5-yl	5-Me
353	A33	H	CH(CN)C(=O) 2-Me-4-CF ₃ -thiazol-5-yl	4,6-di-Me
354	A33	H	CH ₂ C(=O) 2-Me-4-CF ₃ -thiazol-5-yl	4,6-di-Me
355	A33	H	CH(CN)C(=O) 3-pyridyl	4,6-di-Me
356	A33	H	CH ₂ C(=O) 3-pyridyl	4,6-di-Me

本発明に用いられる式 (II) で表される化合物において、R₁ および R₂ は前記と同じ意味を表し、式 (I) で例示されたのと同様の具体例を例示することができる。また、X は、求核攻撃に対して脱離する官能基を表し、具体的には、クロル原子、ブロム原子、ヨウ素原子であるハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、ジフェニルホスホニルオキシ基等を例示することができる。式 (II) で表される化合物の具体例としては、表1～表9に示された化合物に対応する置換基の組み合わせが考えられ、それらの組み合わせに対して任意にXを選択することができる。特に、ハロゲン原子を用いた場合、R₁、R₂置換基を有するケトン化合物を調整した後、ハロゲン化することにより容易に式 (II) で表される化合物を得ることができる。

本発明に用いられる式 (III) で表される化合物において、R₃ は、前記と同様の意味を表し、式 (I) で例示されたのと同様の具体例を例示することができる。

本発明の第1の製造方法〔1〕は、式(II)で表される化合物と式(III)で表される化合物を水溶媒中で反応させることを特徴とする。用いる水は、反応を阻害する不純物が含まれていない限り純水、蒸留水、工業用水、水道水等いずれの水も使用することができる。用いる水の量は、式(II)及び(III)で表される化合物が水溶媒中で十分に分散できる量であれば特に制限されない。

反応温度は、式(II)で表される化合物の分解と反応速度を考慮すると室温～100℃の範囲で行うのが好ましく、さらに60℃以下で行うのが好ましい。

反応方法は特に制限されず、(1)式(II)及び(III)で表される化合物を室温で水と混合し加熱する方法、(2)式(II)または(III)で表される化合物を水と混合し、加熱しながら他方の原料を添加する方法、(3)水溶媒のみを加熱しておき、式(II)、(III)で表される化合物を交互にまたは同時に添加する方法等いずれの方法をも採用することができる。

反応に用いられる式(II)で表される化合物の量としては、式(III)で表される化合物に対して、0.5～2.0好ましくは0.8～1.2当量の範囲で用いるのが好ましい。

また、水溶媒中塩基存在下に反応を行うこともできる〔1-1〕。

用いる塩基は特に制限されないが、具体的には水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム等の無機水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の無機炭酸塩または重炭酸塩；1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、6-ジブチルアミノ-1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、トリエチレンジアミン、N,N-ジメチルアミノピリジン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリ-n-ブチルアミン、N,N-ジメチルシクロヘキシルアミン、N,N-ジエチルアニリン、ピリジン、キノリン、N,N-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基等を例示することができる。

これらの塩基は、固体、液体をそのまま、また、水もしくは有機溶媒に希釈して用いることができる。用いる塩基の量は、式(II)で表される化合物に対して特に制限はされないが、0.5～1.5当量の範囲で用いるのが好ましい。

塩基を用いた場合、その反応方法として例えば、(1)式(II)及び(III)で表さ

れる化合物及び塩基を室温で水と混合し加熱する方法、(2) 式 (II) 及び (III) で表される化合物を室温で水と混合し加熱し、塩基を添加する方法、(3) 式 (II) または (II) で表される化合物を水と混合し、加熱しながら他方の原料を添加し、さらに塩基を添加する方法、(4) 水溶媒のみを加熱しておき、式 (II)、(III) で表される化合物を交互にまたは同時に添加したのち、塩基添加する方法、(5) 水溶媒のみを加熱しておき、式 (II)、(III) で表される化合物、及び塩基を交互にまたは同時に添加する方法、(6) 式 (III) で表される化合物と塩基を室温、または加熱下に水溶媒に混合し、式 (II) で表される化合物を添加する方法等いずれの方法をも採用することができるが、式 (II)、(III) で表される化合物が塩基に不安定な場合は (2) の方法が好ましい。

また、反応溶媒は、水単独で用いて行うのが好ましいが、分液性、溶媒回収の妨げならない範囲で必要に応じて、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン等の非プロトン性極性溶媒、アセトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の水溶性溶媒を添加して行うことも、また、水と混合しない溶媒を添加して二相系で反応を行う [1-2] こともできる。

二相系での反応方法 [1-2] において使用される水と混合しない溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒、アセトン、メチルエチルケトン、ジエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル、ベンゾニトリル等のニトリル系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、クロロベンゼン等のハロゲン系溶媒等を例示することができる。

塩基としては、先に例示した水溶媒での反応で用いることのできる塩基を全て用いることができ、使用量としては、式 (II) で表される化合物 1 モルに対して 0.5-3.0 モル、好ましくは 1.0-2.0 モルである。

この反応は、相間移動触媒を添加して行ってもよい。本反応で用いられる相間移動触媒としては、4級アンモニウム塩類、4級ホスホニウム塩類等のオニウム塩類、クラウン化合物、有機塩基等が用いられる。具体的には4級アンモニウム塩としては、水酸化テトラメチルアンモニウム、水酸化テトラエチルアンモニウム、水酸化テトラ

ブチルアンモニウム、水酸化トリメチルベンジルアンモニウム、臭化テトラメチルアンモニウム、臭化テトラエチルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウム、臭化トリエチルベンジルアンモニウム、臭化トリメチルフェニルアンモニウム、塩化テトラメチルアンモニウム、塩化テトラエチルアンモニウム、塩化テトラブチルアンモニウム、塩化トリエチルベンジルアンモニウム、塩化トリメチルフェニルアンモニウム、塩化トリオクチルメチルアンモニウム、塩化トリブチルベンジルアンモニウム、塩化トリメチルベンジルアンモニウム、塩化N-ラウリルピリジニウム、塩化N-ベンジルピコリニウム、塩化トリカプリルメチルアンモニウム、沃化テトラメチルアンモニウム、沃化テトラブチルアンモニウム、テトラブチルアンモニウムサルフェート、等が挙げられ、4級ホスホニウム塩としては、塩化テトラエチルホスホニウム、臭化テトラエチルホスホニウム、沃化テトラエチルホスホニウム、臭化テトラブチルホスホニウム、臭化テトラフェニルホスホリウム、臭化取りフェニルベンジルホスホニウム等が挙げられ、クラウン化合物としてはエーテルとしては、15-クラウン-5、18-クラウン-6等のクラウンエーテル類、クリプタンド類等が挙げられ、有機塩基としては、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、6-ジブチルアミノ-1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、トリエチレンジアミン、N,N-ジメチルアミノピリジン等が挙げられる。

用いる触媒の量は、式(II)で表される化合物1モルに対して0.0001~2.0モル、好ましくは0.005~0.5モルの範囲である。

反応温度は、-30℃~溶媒の沸点の範囲で行うのが好ましく、特に好ましくは-10~60℃の範囲である。

本発明の第2の製造方法[2]は、式(II)及び式(III)で表される化合物を塩基存在下、ハロゲン系溶媒、エステル系溶媒、炭化水素系溶媒、ケトン系溶媒、エーテル系溶媒からなる群から選ばれる少なくとも1種以上の有機溶媒中で反応させることを特徴とする。

用いられる塩基として、反応によって脱離するHXを有効に捕捉できるものであれば特に制限されないが、具体的には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム等の無機水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、

炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の無機炭酸塩または重炭酸塩；1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデケー7-エン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノン-5-エン、6-ジブチルアミノ-1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデケー7-エン、トリエチレンジアミン、N, N-ジメチルアミノピリジン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリー-n-ブチルアミン、N, N-ジメチルシクロヘキシルアミン、N, N-ジエチルアニリン、ピリジン、キノリン、N, N-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基を例示することができ、有機塩基を用いるのが好ましい。

用いる塩基は、式 (II) で表される化合物に対して1当量以上であれば、特に制限されないが、1. 0~1. 2当量の範囲で用いるのが好ましい。

本発明に用いられる有機溶媒として具体的には、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、クロロベンゼン等のハロゲン系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン、ジエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；アセトニトリル、ベンゾニトリル等のニトリル系溶媒；ニトロベンゼン、ニトロメタン等のニトロ系溶媒を例示することができ、これらは、1種単独、または2種以上を混合して用いることができる。

用いる溶媒の量は、式 (II) 及び (III) で表される化合物が溶解または分散するのに十分な量であれば特に制限されない。

反応は、式 (II) で表される化合物の分解と反応速度を考慮すると室温~100℃の範囲で行うのが好ましく、さらに60℃以下で行うのが好ましい。

反応方法として例えば、(1) 式 (II) 及び (III) で表される化合物及び塩基を室温で有機溶媒と混合し加熱する方法、(2) 式 (II) 及び (III) で表される化合物を室温で有機溶媒と混合し加熱し、塩基を添加する方法、(3) 式 (II) または (III) で表される化合物を有機溶媒と混合し、加熱しながら他方の原料を添加し、さらに塩基を添加する方法、(4) 有機溶媒のみを加熱しておき、式 (II)、(III) で表される化合物を交互にまたは同時に添加したのち、塩基を添加する方法、(5) 有機溶媒のみを加熱しておき、式 (II)、(III) で表される化合物、及び塩基を交互にまたは同時に添加する方法、(6) 式 (III) で表される化合物と塩基を室温、または加熱下に有機

溶媒に混合し、式 (II) で表される化合物を添加する方法等いずれの方法をも採用することができるが、式 (II)、(III) で表される化合物が塩基に不安定な場合は (2) の方法が好ましい。

本発明の第3の方法 [3] は、式 (II)、式 (III) で表される化合物を、有機溶媒中、塩基存在下反応させ、さらに (1) 酸を加えて反応させる、または (2) 反応液を濃縮することを特徴とする。

用いられる塩基としては、反応によって脱離するHXを有効に捕捉できるものであれば特に制限されないが、具体的には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム等の無機水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の無機炭酸塩または重炭酸塩、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデケー7-エン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノン-5-エン、6-ジブチルアミノ-1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデケー7-エン、トリエチレンジアミン、N, N-ジメチルアミノピリジン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリーn-ブチルアミン、N, N-ジメチルシクロヘキシルアミン、N, N-ジエチルアニリン、ピリジン、キノリン、N, N-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基を例示することができ、有機塩基を用いるのが好ましい。用いる塩基は、式 (II) で表される化合物に対して1当量以上であれば、特に制限されないが、1. 0~1. 2当量の範囲で用いるのが好ましい。

反応に用いられる酸として具体的には、塩酸、硫酸、燐酸、硝酸等の鉱酸類、塩化水素、臭化水素、臭化臭素酸等のハロゲン化水素またはハロゲン化水素酸類、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸を例示することができる。用いる量は、反応系内が酸性条件になれば特に制限せず、触媒量以上であればよい。但し、先に用いた塩基が過剰の場合、過剰の塩基に対応する酸に加えて、触媒量以上の酸を添加する必要がある。

用いられる有機溶媒として具体的には、メタノール、エタノール、n-ブタノール等のアルコール系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、クロロベンゼン等のハロゲン系溶媒；ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素系溶媒；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチル等

のエステル系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン、ジエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；アセトニトリル、ベンゾニトリル等のニトリル系溶媒；ニトロベンゼン、ニトロメタン等のニトロ系溶媒を例示することができ、これらは、1種単独、または2種以上を混合して用いることができる。

用いる溶媒の量は、式 (II) 及び (III) で表される化合物が溶解または分散するのに十分な量であれば特に制限されない。

反応は、式 (II) で表される化合物の分解と反応速度を考慮すると室温～100℃の範囲で行うのが好ましく、さらに60℃以下で行うのが好ましい。

反応方法として例えば、(1) 式 (II) 及び (III) で表される化合物及び塩基を室温で有機溶媒と混合、加熱し、さらに酸を加えて加熱する方法、(2) 式 (II) 及び (III) で表される化合物を室温で有機溶媒と混合し加熱し、塩基を添加し、さらに酸を加えて加熱する方法、(3) 式 (II) または (II) で表される化合物を有機溶媒と混合し、加熱しながら他方の原料を添加し、さらに塩基を添加し、さらに酸を加えて加熱する方法、(4) 有機溶媒のみを加熱しておき、式 (II)、(III) で表される化合物を交互にまたは同時に添加したのち、塩基添加し、さらに酸を加えて加熱する方法、(5) 有機溶媒のみを加熱しておき、式 (II)、(III) で表される化合物、及び塩基を交互にまたは同時に添加し、さらに酸を加えて加熱する方法、(6) 式 (III) で表される化合物と塩基を室温、または加熱下に有機溶媒に混合し、式 (II) で表される化合物を添加し、さらに酸を加えて加熱する方法等いずれの方法をも採用することができるが、式 (II)、(III) で表される化合物が塩基に不安定な場合は (2) の方法が好ましい。

酸を用いて反応させる工程または反応液を濃縮する工程は、室温～100℃の範囲で行うのが好ましく、さらに60℃以下で行うのが好ましい。反応液を濃縮する工程は、用いる反応溶媒によるが、常圧下、または減圧下に溶媒を留去することにより行うことができる。また、反応液を処理することなく濃縮することも、また、酸または水等で処理した後、濃縮することもできる。

水を反応溶媒に用いた場合、反応終了後、室温以下に冷却し、析出した結晶を濾過することにより、また、溶媒抽出等通常の単離操作を行うことで目的物である式 (I) で表される化合物を十分な純度、収率で得ることができる。

有機溶媒を反応溶媒に用いた場合、目的物が溶解していればそのまま、溶解していない場合は、溶解する溶媒を添加もしくはそのような溶媒に置換した後、水洗し不純物を除去した後、通常の単離操作を行うことで目的物である式 (I) で表される化合物を十分な純度、収率で得ることができる。また、目的物が析出している場合、或いは反応液に水を、または反応液を水に添加することで結晶が析出する場合、その結晶を濾過し、必要に応じて水洗することにより、同様の目的物を得ることができる場合もある。

以下、実施例を用いて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明は実施例に限定されるものではない。

発明の実施のための最良の形態：

実施例 1

水 50 ml 中に 2, 6-ジフルオロフェナシルブロマイド 8.3 g (純度 87%, 0.31 mol) と 2-シアノチオアセトアミド 2.5 g (純度 97% 0.24 mol) を加え、攪拌下 40°C で 9 時間反応させた。反応後 20°C まで冷却し、析出晶を濾別し、結晶を水洗・乾燥して、2-シアノメチルー 4-(2, 6-ジフルオロフェニル) チアゾール 5.3. 3 g を得た。(収率 93. 1%)

実施例 2

水 100 ml 中に 2, 6-ジフルオロフェナシルブロマイド 26.6 g (純度 88% 0.1 mol) と 2-シアノチオアセトアミド 10.8 g (純度 97% 0.105 mol) を加え、攪拌下 50°C で 8 時間反応させた。反応後 20°C まで冷却し、析出晶をクロロホルムで抽出し、水洗して、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で分析したところ、2-シアノメチルー 4-(2, 6-ジフルオロフェニル) チアゾール 22. 4 g を含有していた。(収率 95%)

実施例 3

水 50 ml 中に 2, 6-ジフルオロフェナシルブロマイド 26. 7 g (純度 88% 0.1 mol) と 2-シアノチオアセトアミド 10. 6 g (純度 94% 0.1 mol) を加え、攪拌下 50°C に加温した。50°C を保ったままこの中へ 28% カセイソーダ水溶

液15.7 g (0.11 mol) を40分で滴下した。滴下終了後、更に50℃で20分間攪拌した。この中へクロロホルム50 mlを加え析出晶を溶解せしめた。クロロホルム層を分離し、溶媒を留去した。析出晶をヘキサン10 mlで洗浄後乾燥して、2-シアノメチル-4-(2,6-ジフルオロフェニル)チアゾール22.2 gを得た。(収率94%)

実施例4

水50 mlと2-シアノチオアセトアミド5.3 gの混合液中に2,6-ジフルオロフェナシルプロマイド11.7 gを含むクロロホルム溶液17 gを加え、攪拌下50℃で8時間反応させた。反応後室温まで冷却し、クロロホルム50 mlを加えて抽出した。水層を更にクロロホルムで抽出し、クロロホルム層をHPLCにて分析したところ、2-シアノメチル-4-(2,6-ジフルオロフェニル)チアゾール10.9 gを含んでいた。(収率92%)

実施例5

水50 mlと2-シアノチオアセトアミド5.3 gの混合液中に2,6-ジフルオロフェナシルプロマイド11.7 gを含むクロロホルム溶液23.5 gを加え、攪拌下50℃にて28.2%水酸化ナトリウム水溶液7.7 gを滴下した。滴下終了後、同温度で1.5時間反応させたのち、反応後室温まで冷却し、クロロホルム50 mlを加えて抽出した。クロロホルム層をHPLCにて分析したところ、2-シアノメチル-4-(2,6-ジフルオロフェニル)チアゾール10 gを含んでいた。(収率85%)

実施例6

水酸化ナトリウム水溶液(水酸化ナトリウム1.1 gを含む)11 gと2-シアノチオアセトアミド2.7 gおよびベンジルトリエチルアンモニウムクロリド0.35 gの混合液中に2,6-ジフルオロフェナシルプロマイド5.9 gを含むクロロホルム溶液30 mlを、攪拌下0℃にて滴下した。滴下終了後同温度で1時間攪拌後、更に50℃にて5時間反応させた。反応終了後、室温まで冷却し、クロロホルム層を分液した。水層をクロロホルム10 mlにて再度抽出した。クロロホルム層を合せて

HPLCにて分析したところ、2-シアノメチル-4-(2,6-ジフルオロフェニル)チアゾール5.1 gを含んでいた。(収率86%)

実施例7

クロロホルム25 ml中に2,6-ジフルオロフェナシルプロマイド13.35 g (純度88% 0.05 mol)と2-シアノチオアセトアミド5.15 g (純度94% 0.05 mol)を加え、攪拌下50℃に加温した。50℃を保ったままこの中へトリエチルアミン5.5 g (0.055 mol)を20分で滴下した。滴下終了後、更に50℃で20分間攪拌した。この中へ水25 mlを加えクロロホルム層を分離した。溶媒を留去して得られる結晶をヘキサン10 mlで洗浄後乾燥して、2-シアノメチル-4-(2,6-ジフルオロフェニル)チアゾール10.4 gを得た。(収率88%)

実施例8

酢酸エチル25 ml中に2,6-ジフルオロフェナシルプロマイド13.35 g (純度88% 0.05 mol)と2-シアノチオアセトアミド5.15 g (純度94% 0.05 mol)を加え、攪拌下50℃に加温した。50℃を保ったままこの中へトリエチルアミン5.5 g (0.055 mol)を20分で滴下した。滴下終了後、更に50℃で20分間攪拌した。この中へ水25 mlを加え酢酸エチル層を分離した。溶媒を留去して得られる結晶をヘキサン10 mlで洗浄し、2-シアノメチル-4-(2,6-ジフルオロフェニル)チアゾール6.8 gを得た。(収率57%)

実施例9

酢酸ブチル50 ml中に2,6-ジフルオロフェナシルプロマイド13.35 g (純度88% 0.05 mol)と2-シアノチオアセトアミド5.15 g (純度94% 0.05 mol)を加え、攪拌下50℃に加温した。50℃を保ったままこの中へトリエチルアミン5.5 g (0.055 mol)を20分で滴下した。滴下終了後、更に50℃で20分間攪拌した。この中へ水25 mlを加え酢酸エチル層を分離した。溶媒を留去して得られる結晶をヘキサン10 mlで洗浄し、2-シアノメチル-4-(2,6-ジフルオロフェニル)チアゾール8.2 gを得た。(収率69.6%)

実施例 10

2-シアノ-3-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)チオプロピオンアミド 1.2 g を水 15 ml に懸濁させ、この溶液に 2,6-ジフルオロフェナシルブロミド 1.34 g を室温にて加えた。混合物を室温にて 4.5 時間攪拌した。反応終了後酢酸エチルで抽出し、有機層を乾燥、濃縮して 2-[4-(2,6-ジフルオロフェニル)-チアゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-アクリロニトリル 1.34 g (収率 74%) を得た。

実施例 11

2-シアノチオアセトアミド 5.3 g と 2,6-ジフルオロフェナシルブロマイド 11.7 g を含むクロロホルム溶液 60 ml にトリエチルアミン 5.6 g を攪拌下 30℃にて滴下した。更に同温度で 6 時間反応させた後、室温まで冷却し、水 25 ml を加えて洗浄した。水層をクロロホルム 20 ml にて抽出し、クロロホルム層を合せて HPLC にて分析したところ、2-シアノメチル-4-(2,6-ジフルオロフェニル)チアゾール 9.6 g を含んでいた。(収率 82%)

実施例 12

2-シアノ-3-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)チオプロピオンアミド 1.36 g を NaOH 0.2 g が溶解している水 15 ml に加え、溶解した。この溶液に 2,6-ジフルオロフェナシルブロミド 1.29 g を室温にて加えた。混合物を室温にて 4.5 時間攪拌したのち、70℃に昇温して 3 時間攪拌した。反応終了後酢酸エチルで抽出し、有機層を乾燥、濃縮して 2-[4-(2,6-ジフルオロフェニル)-チアゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-アクリロニトリル 1.93 g (収率 95%) を得た。

実施例 13

2-シアノ-3-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)チオプロピオンアミド 1.36 g とトリエチルアミン 0.56 g をトルエン 30 ml に加えた。この溶液に 2,6-ジフルオロフェナシルブロミド 1.18 g を室温にて加えた。混合物を室温にて 4 時間攪拌したのち、1 N 塩酸 10 ml を加えた。酢酸エチルで抽出

し、有機層を乾燥、濃縮して2-[4-(2,6-ジフルオロフェニル)-チアゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-アクリロニトリル1.42g(収率70%)を得た。

実施例14

2-シアノ-3-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)チオプロピオンアミド1.36gとトリエチルアミン0.56gをトルエン15mlに加えた。この溶液に2,6-ジフルオロフェナシルブロミド1.18gを室温にて加えた。混合物を50℃にて2時間攪拌したのち、1N塩酸5.5mlを加え、50℃にて3時間攪拌した。酢酸エチルで抽出し、有機層を乾燥、濃縮して2-[4-(2,6-ジフルオロフェニル)-チアゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-アクリロニトリル1.94g(収率95%)を得た。

実施例15

2-シアノ-3-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)チオプロピオンアミド1.39gとトリエチルアミン0.56gを酢酸エチル15mlに加えた。この溶液に2,6-ジフルオロフェナシルブロミド1.18gを室温にて加えた。混合物を18℃にて4時間攪拌したのち、1N塩酸10mlで洗浄した。有機層を水洗した後、有機層を50℃の温水バス上で減圧濃縮して、2-[4-(2,6-ジフルオロフェニル)-チアゾール-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-アクリロニトリル2.0g(収率96%)を得た。

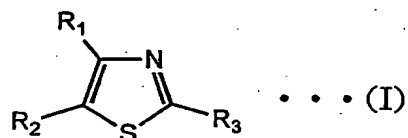
産業上の利用可能性：

以上、述べたように、本発明の方法を用いれば、(1)従来の方法と比較して工業的に満足のいく収率、純度で目的物を得ることができ、(2)有機溶媒を用いることなく反応を行えるので、操業上環境面で好ましく有機溶媒の回収、廃棄の問題を考慮しなくてよく、(3)有機溶媒を用いた系においても、従来用いられていたアルコール系溶媒、極性溶媒と比較して、分液性が向上することから目的物の単離操作が容易になり、水洗、蒸留等の操作により不純物である酸分、塩を容易に除去できることから、溶媒の回収操作が軽減される等、工業的に大きなスケールの反応においてその産

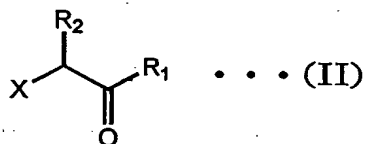
業上の有用性は高いものといえる。

請求の範囲

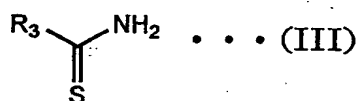
1. 式 (I)



(式中、 R_1 は、水素原子、置換基を有してもよいC1～C20の炭化水素基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいC1～C20のアルコキシカルボニル基、または、無置換もしくは置換アミノ基を表し、 R_2 は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有してもよいC1～C20の炭化水素基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいC1～C20アルコキシカルボニル基、置換基を有してもよいC1～C20のアシル基、ニトロ基、またはシアノ基を表し、 R_3 は、置換基を有してもよいC1～C20の炭化水素基、置換基を有してもよいヘテロ環基、置換基を有してもよいC1～C20のアルコキシカルボニル基、または、無置換もしくは置換アミノ基を表す。)で表されるチアゾール化合物の製造方法において、式(II)



(式中、 R_1 、 R_2 は前記と同じ意味を表し、 X は、求核攻撃に対して脱離する官能基を表す。)で表される化合物と式(III)

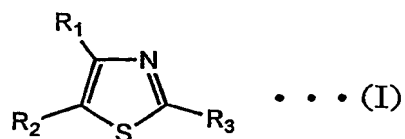


(式中、R₃は前記と同じ意味を表す。)で表される化合物を、水溶媒中で反応させることを特徴とする式(I)で表されるチアゾール化合物の製造方法。

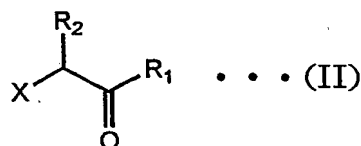
2. 塩基存在下に反応を行うことを特徴とする請求項1に記載の製造方法。

3. 水と混合しない溶媒を添加し、触媒の存在下または非存在下に反応させることを特徴とする請求項1または2に記載の製造方法。

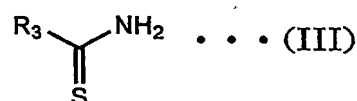
4. 式 (I)



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 は、請求項1と同じ意味を表す。) で表されるチアゾール化合物の製造方法において、式 (II)

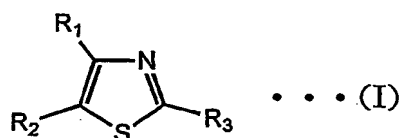


(式中、 R_1 、 R_2 は前記と同じ意味を表し、Xは、求核攻撃に対して脱離する官能基を表す。) で表される化合物と式 (III)

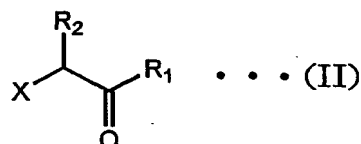


(式中、 R_3 は前記と同じ意味を表す。) で表される化合物を、塩基存在下、ハロゲン系溶媒、エステル系溶媒、炭化水素系溶媒、ケトン系溶媒、エーテル系溶媒からなる群から選ばれる少なくとも1種以上の有機溶媒中で反応させることを特徴とする式 (I) で表されるチアゾール化合物の製造方法。

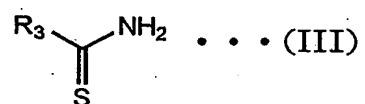
5. 式 (I)



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 は、請求項1と同じ意味を表す。) で表されるチアゾール化合物の製造方法において、式 (II)



(式中、 R_1 、 R_2 は前記と同じ意味を表し、Xは、求核攻撃に対して脱離する官能基を表す。) で表される化合物と式 (III)



(式中、 R_3 は前記と同じ意味を表す。)で表される化合物を、有機溶媒中、塩基存在下反応させ、さらに、(1) 酸を加えて反応させる、または(2) 反応液を濃縮することを特徴とする式(I)で表されるチアゾール化合物の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04990

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D277/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D277/30

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CASREACT (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), WPI/L (DIALOG)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 6-340643 A (Nihon Nohyaku Co., Ltd.), 13 December, 1994 (13.12.94), Refer to production method 3 described on page 7, Par. No. [0013] to page 8, Par. No. [0017] Refer to example 1 described on page 30, Par. No. [0058] (Family: none)	1 1-5
X Y	US 4468517 A (Eli Lilly and Co.), 28 August, 1984 (28.08.84), Claims; column 2, line 67 to column 3, line 37; refer to examples 1 to 4 described in column 4, line 55 to column 5, line 59 & EP 125887 A1 & JP 59-212482 A	4 1-5

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
07 August, 2002 (07.08.02)Date of mailing of the international search report
03 September, 2002 (03.09.02)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04990

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	Jean-Marie LEHN, et al., Synthesis of macrobicyclic cryptates incorporating bithiazole, bisimidazole and bipyrimidine binding subunits, Tetrahedron Letters, 1989, Vol.30, No.17, pages 2209 to 2212. Refer to the production method of compound 7 described on page 2209	4 1-5
X Y	Mark C. BAGLEY, et al., Total synthesis of the thiopeptide promithiocin A, J.Am.Chem.Soc., 2000, Vol.122, No.14, pages 3301 to 3313, refer to (d) shown on page 3308, left column	4-5 1-5
X Y	Hans GOTTHARDT, et al., Chem. Ber. 1987, Vol.120, No.6, pages 1017 to 1022, refer to the production method of compound 12 described on page 1018, right column	4 1-5
Y	US 5614520 A (Teijin Ltd.), 25 March, 1997 (25.03.97), Column 8, line 19 to column 9, line 34 & WO 92/9279 A1 & EP 513379 A1	1-5
Y	DE 19623855 A1 (Lonza AG), 19 December, 1996 (19.12.96), Refer to examples 17, 18 described on page 5 (Family: none)	1-5
Y	US 5137897 A (Hoechst AG), 11 August, 1992 (11.08.92), Column 5, lines 26 to 64 & EP 432740 A2 & JP 5-17459 A	1-5
Y	US 5045554 A (Monsanto Co.), 03 September, 1991 (03.09.91), Column 4, line 62 to column 5, line 7 & EP 371950 A1 & JP 2-184680 A	1-5

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁷ C07D277/30

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl⁷ C07D277/30

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CASREACT (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), WPI/L (DIALOG)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	JP 6-340643 A (日本農薬株式会社) 1994. 12. 13 第7頁【0013】段落～第8頁【0017】段落に記載の製造方法3、第30頁【0058】段落に記載の実施例1等を参照。 (ファミリーなし)	1 1-5
X Y	US 4468517 A (ELI LILLY AND COMPANY) 1984. 08. 28 請求の範囲、第2欄第67行～第3欄第37行、第4欄第55行～第5欄第59行に記載の実施例1～4等を参照。 &EP 125887 A1 &JP 59-212482 A	4 1-5

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07.08.02

国際調査報告の発送日

03.09.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

榊原 貴子

4P

3040

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	Jean-Marie LEHN, et al., Synthesis of macrobicyclic cryptates incorporating bithiazole, bisimidazole and bipyrimidine binding subunits, Tetrahedron Letters, 1989, Vol.30, No.17., p.2209-2212 第2209頁に記載の化合物7の製造方法等を参照。	4 1-5
X Y	Mark C. BAGLEY, et al., Total synthesis of the thiopeptide promithiocin A, J. Am. Chem. Soc., 2000, Vol.122, No.14, p.3301-3313 第3308頁左欄に記載の(d)等を参照。	4-5 1-5
X Y	Hans GOTTHARDT, et al., Chem. Ber. 1987, Vol.120, No.6, p.1017-1022 第1018頁右欄に記載の化合物12の製造方法等を参照。	4 1-5
Y	US 5614520 A (TEIJIN LIMITED) 1997.03.25 第8欄第19行～第9欄第34行等を参照。 &WO 92/9279 A1 &EP 513379 A1	1-5
Y	DE 19623855 A1 (LONZA AG) 1996.12.19 第5頁に記載の実施例17, 18等を参照。 (ファミリーなし)	1-5
Y	US 5137897 A (HOECHST AG) 1992.08.11 第5欄第26～64行等を参照。 &EP 432740 A2 &JP 5-17459 A	1-5
Y	US 5045554 A (MONSANTO COMPANY) 1991.09.03 第4欄第62行～第5欄第7行等を参照。 &EP 371950 A1 &JP 2-184680 A	1-5

THIS PAGE BLANK (USPTO)